

Положительные результаты исследования II фазы бенрализумаба у пациентов с гиперэозинофильным синдромом, опубликованные в журнале *New England Journal of Medicine*

29 апреля 2019 г.

Применение бенрализумаба может приводить к почти полной деплеции эозинофилов и улучшению клинических результатов у пациентов с гиперэозинофильным синдромом (ГЭС). Это было показано в исследовании II фазы, данные которого опубликованы в журнале *New England Journal of Medicine*.

ГЭС — группа редких и потенциально летальных заболеваний, характеризующихся высоким содержанием эозинофилов в крови и тканях организма, сопровождающихся прогрессирующим и угрожающим жизни поражением внутренних органов.^{2,3} В начале исследования II фазы содержание эозинофилов в крови пациентов было существенно повышено — от 1000 до 21 580 клеток в 1 мкл.¹

В ходе слепой фазы исследования, для участия в которой было рандомизировано 20 пациентов, первичной конечной точкой для оценки эффективности служила доля пациентов (в процентах), у которых к 12 неделе исследования абсолютное число эозинофилов в периферической крови снизилось на 50 % и более.¹ Эта конечная точка была достигнута у 90 % пациентов, получавших бенрализумаб, по сравнению с 30 % пациентов, получавших плацебо (статистически значимое различие).

В ходе открытого этапа исследования у 74 % пациентов снижение количества эозинофилов сохранялось до 48 недели исследования, и в течение этого периода наблюдалось клиническое улучшение симптомов заболевания.¹ У 64 % пациентов удалось уменьшить применение препаратов для базисной терапии ГЭС. Почти полная деплеция эозинофилов наблюдалась также в тканях (слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта и кожа), образцы которых были взяты для проведения биопсии.

В ходе периода терапии, продолжительностью 48 недель, три наиболее часто регистрируемых нежелательных явления, связанных с применением бенрализумаба, включали головную боль, повышение содержания лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и озноб.¹ Наблюдавшееся повышение ЛДГ возникало после применения первой дозы бенрализумаба и разрешалось в течение 48 часов. Данное исследование проводилось компанией «АстраЗенека» в сотрудничестве с Национальным институтом аллергии и инфекционных заболеваний (NIAD) США, входящим в состав Национальных институтов здравоохранения США.

Мене Пангалос (Mene Pangalos), исполнительный вице-президент и президент направления исследований и разработок биологических лекарственных препаратов, отметил: «Мы вдохновлены такими результатами исследования бенрализумаба при гиперэозинофильном синдроме. Полученные данные могут оказаться очень важными,

Пресс-релиз

учитывая ограниченное количество методов лечения этого инвалидизирующего заболевания».

В настоящее время бенрализумаб одобрен к применению в качестве средства дополнительной поддерживающей терапии для лечения тяжелой эозинофильной бронхиальной астмы в США, ЕС, Японии и других странах. В феврале 2019 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) США присвоило бенрализумабу статус орфанного препарата для лечения ГЭС.

О гиперэозинофильном синдроме (ГЭС)

ГЭС — группа редких заболеваний, характеризующихся высоким содержанием (≥ 1500 клеток/мкл) эозинофилов (разновидность лейкоцитов) в крови и тканях организма, которое может вызывать прогрессирующее повреждение любого органа и, в случае отсутствия лечения, привести к летальному исходу.^{2,3} Чаще всего при ГЭС поражается кожа, сердце, легкие, желудочно-кишечный тракт и центральная нервная система.³ Симптомы ГЭС могут включать в себя кашель, лихорадку, повышенную утомляемость, бронхиальную астму, затрудненное дыхание, свистящие хрипы, рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей, боль в животе, рвоту, диарею, кожную сыпь, артрит, мышечные боли и боль в суставах.³

Целями терапии ГЭС являются деплеция эозинофилов в крови и тканях организма, предотвращение повреждения органов и замедление прогрессирования заболевания.² Хотя у некоторых пациентов с ГЭС имеется аномалия гена рецептора тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), которая повышает их чувствительность к ингибитору тирозинкиназы иматинибу,⁴ методы лечения пациентов, у которых мутация PDGFR отсутствует, ограничены, имеют различную эффективность и связаны с развитием нежелательных явлений.¹

Об исследовании II фазы

Исследование проведено Национальным институтом аллергии и инфекционных заболеваний (NIAD) США в сотрудничестве с компанией «АстраЗенека». Это было рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование бенрализумаба (30 мг подкожно 1 раз в 4 недели) с участием 20 пациентов с диагнозом симптоматического ГЭС, отрицательного по рецептору тромбоцитарного фактора роста альфа (PDGFRA), без лейкоза, с количеством эозинофилов ≥ 1000 клеток/мкл, получающих стабильную терапию ГЭС.¹ За этим следовал открытый этап исследования, в ходе которого применение базисной терапии ГЭС могло быть по возможности уменьшено.

Первичной конечной точкой оценки эффективности на рандомизированном этапе исследования служила доля пациентов (в процентах), у которых к 12 неделе исследования абсолютное количество эозинофилов в крови снизилось на 50 % и более.¹ Вторичные конечные точки включали снижение количества эозинофилов через 12 недель, частоту возникновения и степень тяжести нежелательных явлений, изменения эозинофилии костного мозга и тканевой эозинофилии, а также сокращение терапии ГЭС через 48 недель. Поисковые конечные точки включали в себя оценку клинических и лабораторных прогностических факторов ответа.

О бенрализумабе

Бенрализумаб является моноклональным антителом, которое напрямую связывается с α -субъединицей рецептора интерлейкина 5 (ИЛ-5) на поверхности эозинофилов и привлекает НК-клетки (естественные киллеры), чтобы вызвать быструю и практически

Пресс-релиз

полную деплещию эозинофилов посредством апоптоза (запрограммированной клеточной гибели).^{5,6}

Бенрализумаб является первым биологическим лекарственным препаратом компании «АстраЗенека» для лечения респираторных заболеваний, в настоящее время одобренным к применению в качестве средства дополнительной поддерживающей терапии для лечения тяжелой эозинофильной бронхиальной астмы в США, ЕС, Японии и других странах. В настоящее время продолжается рассмотрение дальнейших заявлений о регистрации препарата. В Российской Федерации регистрационное досье на бенрализумаб находится на рассмотрении в Министерстве Здравоохранения РФ.

В странах, где бенрализумаб зарегистрирован, он доступен в виде раствора для подкожного введения с фиксированной дозой в предварительно заполненном шприце. Введение трех первых доз препарата осуществляется 1 раз в 4 недели, последующие дозы вводят 1 раз каждые 8 недель. Кроме того, применение бенрализумаба изучается также у пациентов с тяжелым назальным полипозом.

Бенрализумаб был разработан компанией «АстраЗенека» и выкуплен у компании «БиоВа Инк.», дочерней компании «Киова Хакко Кирин Ко. Лтд.» (Япония).

О роли «АстраЗенека» в лечении респираторных заболеваний

Респираторные заболевания — одно из ключевых терапевтических направлений компании «АстраЗенека». В 2018 году более 18 миллионов пациентов получили наши лекарства в качестве поддерживающей терапии. Целью «АстраЗенека» является трансформация базисной терапии астмы и ХОБЛ с помощью комбинированных ингаляционных лекарственных препаратов; разработка биологических лекарственных препаратов для удовлетворения нужд особых групп пациентов и исследование возможности модификации течения заболевания.

Компания опирается на сорокалетний опыт в области лечения респираторных заболеваний. Возможности компании «АстраЗенека» в производстве ингаляционных лекарственных препаратов охватывают дозированные аэрозольные ингаляторы и дозированные порошковые ингаляторы, а также технологию доставки препарата Аэросфер (Aerosphere). Кроме того, компания также владеет все расширяющимся портфелем биологических респираторных препаратов, включающим в себя бенрализумаб (действие против эозинофилов), который одобрен к применению в США, ЕС, Японии и других странах для лечения тяжелой эозинофильной бронхиальной астмы и исследуется в качестве средства для терапии тяжелого назального полипоза. Кроме того, в портфель компании входит препарат тезепелумаб (ингибирует тимусный стромальный лимфопоэтин), который был признан Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США в качестве принципиально нового лекарственного средства для пациентов с тяжелой бронхиальной астмой и в настоящий момент проходит исследования III фазы. Исследования компании «АстраЗенека» направлены на устранение факторов, лежащих в основе заболеваний, с пристальным вниманием в отношении эпителия легких, иммунитета легких и их регенерации.

О компании «АстраЗенека»

«АстраЗенека» является международной инновационной биофармацевтической компанией, нацеленной на исследования, развитие и коммерческое использование рецептурных препаратов в таких основных терапевтических областях, как онкология, сердечно-сосудистые заболевания, болезни обмена веществ и почек, респираторные, воспалительные и аутоиммунные заболевания. Компания представлена более чем в

Пресс-релиз

100 странах мира, а её инновационными препаратами пользуются миллионы пациентов.

Для получения дополнительной информации, пожалуйста, обращайтесь:

Евгения Касьяненко

Руководитель отдела по корпоративным коммуникациям «АстраЗенека Россия и Евразия»

Тел: +7 (495) 799 5699, e-mail: evgeniya.kasyanenko@astrazeneca.com

Список литературы

1. Kuang FL, Legrand F, Makiya MA, et al. Benralizumab Treatment for *PDGFRA*-negative Hypereosinophilic Syndrome. *N Engl J Med*.
2. American Partnership for Eosinophilic Disorders. Hypereosinophilic Syndromes. По состоянию на 2 февраля 2019 г. apfed.org/about-ead/hypereosinophilic-syndrome/.
3. American Partnership for Eosinophilic Disorders. APFED Hypereosinophilic Syndromes Brochure. December 2017. По состоянию на 2 февраля 2019 г. apfed.org/wp-content/uploads/2017/12/APFED_HES_bro_final.pdf.
4. National Center for Biotechnology Information Resources. *PDGFRA* platelet derived growth factor receptor alpha [*Homo sapiens* (human)]. По состоянию на 13 марта 2019 г. ncbi.nlm.nih.gov/gene/5156
5. Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, et al. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor α mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jun;125(6):1344-1353.e2.
6. Pham TH, Damera G, Newbold P, Ranade K. Reductions in eosinophil biomarkers by benralizumab in patients with asthma. *Respir Med*. 2016; 111:21-29.